Aus dem Institut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Interferenz von Opiat-Agonisten und Agonist-Antagonisten

Vergleichende Studie über die Wirkung von Morphin + Buprenorphin bei kombinierter Verabreichung

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
WOLFGANG WINKELMANN
aus Duisburg

1986

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543903_0114

Aus dem Institut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Interferenz von Opiat-Agonisten und Agonist-Antagonisten

Vergleichende Studie über die Wirkung von Morphin + Buprenorphin bei kombinierter Verabreichung

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
WOLFGANG WINKELMANN
aus Duisburg

1986

Dekan: Professor Dr. J. Dichgans

1. Berichterstatter: Professor Dr. V. Hempel

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. C. Diener

---

gedruckt 1986 bei H.-J. Köhler , Reprografischer Betrieb , Tübingen

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. Volker Hempel

im Institut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen durchgeführt.

Für die Überlassung des Themas und die großzügige Unterstützung danke ich Herrn Prof. Dr. V. Hempel.
Herrn Prof. Gerhard Schubring danke ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse.
Herrn Dipl. Phys. Roberto Neri danke ich für die Hilfe bei der Erstellung der Computergraphiken.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis:

1.	Einleitung	1
1.1	Fragestellung	4
2.	Patienten, Schmerzmodelle, Versuche	8
2.1	Patienten	8
2.1.1	Patienten mit pathologischem Schmerz	8
2.1.2	Gesunde Probanden	9
2.2	Schmerzmodelle	9
2.2.1	Messung der Schmerzintensität	10
2.2.1.1	Objektive Methoden	10
2.2.1.2	Subjektive Methoden	11
2.3	Versuche	12
2.3.1	Cold-pressure-test	12
2.3.1.1	Versuchsdauer	13
2.3.2	Ischämie-Test	14
2.3.2.1	Versuchsaufbau	14
2.3.2.2	Versuchsdauer	15
2.4	Durchführung der Untersuchung	16
2.4.1	Intraindividueller Vergleich	16
2.4.2	Zufuhr der Substanzen	17
2.4.3	Dosen	17
3.	Statistische Auswertung	17
3.1	Summarisches Schmerzverhalten	18
4.	Ergebnisse	21
4.1	Arithm.Mittel der "Schmerzsummen"	21
4.2	Vergleich der Mittelwerte im t-Test	22
4.3	Grafische Darstellungen	23
5.	Diskussion	29
5.1	Fragestellung	29
5.2.	Kritik der Methode	30
5.2.1	Cold-pressure-Test	30
5.2.2	Ischämie-Test	31
5.3	Bewertung der Ergebnisse	32

6.	Zusammenfassung	33
7.	Anhang: Einzelergebnisse	34
7.1	Tabellen	34
7.2	Grafiken	40
7.2.1	Cold-pressure-Tests	40
7.2.2	Ischämie-Tests	44
8.	Literaturverzeichnis	48

Hinweis:

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Versuche an gesunden Probanden (freiwillige Krankenpfleger und Schwestern ohne Drogenanamnese) erfolgten mit dem schriftlichen Einverständnis der betroffenen Personen und mit Zustimmung der Ethikkommission des Klinikums der Universität Tübingen.

1.Einleitung

In der vorliegenden Untersuchung sollte gezeigt werden, welche analgetische Wirkung die Kombination eines reinen Opiat-Agonisten mit einem Agonist-Antagonisten bei einmaliger Gabe am Menschen erzielt.
Das als Opiat-Agonist verwendete Morphin ist in seiner Wirkungsweise hinreichend untersucht worden.
Es ist, was die Schmerzausschaltung betrifft, noch immer der Maßstab, an dem sich andere, später entwickelte Substanzen messen müssen.
Auf der anderen Seite waren es vor allem die Nebenwirkungen des Morphins, wie z.B. hohes Abhängigkeitspotential, sowie vergleichsweise hohe Toleranz und relativ starke Entzugserscheinungen, die immer wieder Anlass waren für die Suche nach anderen Substanzen, die analgetisch Gleiches leisten sollten wie Morphin, ohne jedoch dessen unerwünschte Nebenwirkungen zu haben.
Dabei stieß man auf Verbindungen, von denen man zunächst nur wußte, daß sie die Wirkung des Morphins aufheben konnten.
Mit der Entdeckung des N-Allylnormorphins durch Pohl im Jahre 1915 und dessen späteren Synthetisierung durch Hart und McCawley 1941 bzw. 1944 hatte man ein Mittel gefunden, von dem man zunächst nur seine Antidot-Funktion bei Morphin-Vergiftung am Menschen nachweisen konnte(Eckenhoff et al.1951).
(Etwa zur gleichen Zeit versuchten auch Andere die Synthetisierung: Weijlard und Erickson 1942 (siehe dazu auch Unnal (38)).
Es zeigte sich schon bald,daß dieses Nalorphin darüber hinaus auch in der Lage war, die Abstinenz bei Morphin-Abhängigen zu beschleunigen (40).
Die Vermutung, von Isbell und Fraser, daß nämlich das Nalorphin auch selbst eine analgetische Wirkung haben kann, wiesen Lasagna und Beecher in einer Untersuchung von 1954 nach (26).

Damit war klar geworden, daß es Substanzen gab, die beides konnten: Analgetisch wirken, sowie antagonistisch gegen andere Analgetika - die sogen."Agonist-Antagonisten".
Trotzdem erreichte Nalorphin nur ein begrenztes Einsatzspektrum, da es in den analgetisch wirksamen Dosen auch eine ausgesprochen dysphorische Wirkung zeigte (29).
In den darauffolgenden Jahren fand man auf dem Wege der pharmakologischen Weiterentwicklung eine ganze Reihe anderer Substanzen, die ebenfalls verschieden wirken konnten:
Je nach Kombination und Dosierung wirkten sie entweder als reine Antagonisten , wie z.B. Naloxon oder Naltrexon oder sie konnten gleichzeitig beide Wirkungen hervorrufen bzw. verstärken, wie z.B. Nalorphin , Cyclazocin, Pentazocin und Profadol.(1,9,12,22,31,32,34).
Die gleichzeitige, völlig verschiedene Wirkungsweise all dieser Substanzen konnte nur mit der Theorie eines Rezeptordualismus, bzw. mehrerer verschiedener Rezeptoren im Nervensystem erklärt werden (30,32).
So ergaben Versuche am spinalisierten Hund, daß nicht zwei sondern drei verschiedene Rezeptoren vorhanden sein mussten,die man μ, κ und σ nannte (10,31).
Ausgehend von Untersuchungen, die Martin et al. 1976 anstellten, konnte man die verschiedenen Opioide einteilen nach den Rezeptoren, an denen sie wirkten (31).
Man unterschied:

a. die Morphin-Ähnlichen
b. die Nalorphin-Ähnlichen

Erstere wirken vor allem an den sogen. μ-Rezeptoren, welchen euphorisierende Effekte und andere Morphintypische Wirkungen zugeschrieben werden.
Die Nalorphin ähnlichen Antagonisten sollen dagegen an den beiden anderen Rezeptortypen κ und σ ansetzen, und dort vor allem für die sedative und psychotomimetische Wirkung der Substanz verantwortlich sein.

Ausser einer ausreichenden analgetischen Wirkung fand man bei den Nalorphin-ähnlichen Substanzen schließlich auch die Nebenwirkungen, wie man sie vom Morphin schon kannte -wenn auch in abgewandelter oder schwächerer Form.
Bei Cyclazocin z.B. fand man ausser den Morphin-typischen Nebenwirkungen auch Schläfrigkeit, Benommenheit und Ataxien (1).
Die ganze Gruppe der Nalorphin-ähnlichen Substanzen zeigte schließlich Nebenwirkungen, die sich zwar in Art und Ausprägung unterschieden, aber gemeinsam hatten, daß sie -ebenso wie Morphin auch- abhängig machten.

Damit entsprachen alle Vertreter dieser Gruppe noch nicht dem angestrebten Ideal einer analgetisch wirksamen Substanz, die das Morphin ganz oder teilweise hätte ersetzen oder ergänzen können, ohne dessen unerwünschte Nebenwirkungen zu haben.

Die zweite Gruppe der Morphin-ähnlichen Substanzen wirkt, wie oben schon erwähnt an anderen Rezeptoren als die Vertreter der Nalorphin-Gruppe. Dies erklärt auch deren völlig unterschiedliche Wirkungsweise.

Einer der wichtigsten Vertreter dieser Morphin-ähnlichen Antagonisten ist das Buprenorphin, ein Mitglied der Oripavin-Reihe und ein naher Verwandter des Opiat-Agonisten Etorphin und des Antagonisten Diprenorphin.
Bisher bekannt sind von den Wirkungen des Buprenorphins Folgende:
Ausser einer - schon bei weit geringeren Dosen einsetzenden - analgetischen Wirkung besitzt es gegenüber Morphin und den übrigen, bisher bekannten Substanzen den Vorteil einer geringeren Tendenz zur Abhängigkeit bei chronischer Verabreichung, sowie klinisch deutlich geringere Entzugserscheinungen, wobei diese erst ca. 14 Tage nach abruptem Entzug auftreten (20).

Eingehende Untersuchungen zeigten, daß Buprenorphin in Einzeldosen von 0.2 bis 0.8 mg eine 25-30 mal höhere analgetische Potenz besitzt als Morphin, in höheren Dosen allerdings die analgetische Wirkung des Morphins nicht erreichte (29).
Ähnlich wie Methadon bewirkt es eine Verengung der Pupillen und sediert bis zu 72 Stunden, entfaltet allerdings seine analgetische und euphorisierende Wirkung nur über einen Zeitraum von etwa 4-6 Stunden (21).
Im Tierversuch bewirkt eine intravenöse Verabreichung von 0.1 mg/kg zwei Stunden nach Gabe von 6mg/kg Morphin eine fast vollständige Unterbindung von Tachycardie Mydriasis und Hyperthermie, die durch eine 24 Stunden vorher erfolgte Gabe von Naloxon sonst eingetreten wäre (35).
Gab man im Hundeversuch zwei Stunden nach Morphin-Verabreichung 0.1 bzw. 1.0 mg/kg Buprenorphin, bewirkte dies einerseits eine Verstärkung des antinociceptiven Effekts, andererseits hob es die sedative, myotische und bradycardische Wirkung des Morphins ganz oder teilweise auf (35).

Nach allem was man bisher von Buprenorphin und seiner Wirkungsweise weiß, kann man sagen, daß es sich hierbei um einen der interessantesten Vertreter der Gruppe der Opiat -Agonisten bzw. Agonist-Antagonisten handelt - sei es im Hinblick auf seine reine analgetische Potenz, welche dem Morphin sehr nahe kommt (teilweise diesem sogar hoch überlegen ist), seiner vergleichsweise sehr viel längeren Wirkungsdauer oder hinsichtlich der -im Vergleich mit den meisten anderen Substanzen dieser Kategorie- nur sehr schwach ausgeprägten Nebenwirkungen.

Die -wenn auch im Vergleich mit Morphin geringere- Tendenz des Buprenorphin zur Abhängigkeit hat in der Zwischenzeit das Bundesgesundheitsamt dazu veranlasst, Buprenorphin dem Betäubungsmittelgesetz zu unterstellen.

1.1 Fragestellung

Im klinischen Alltag, besonders in der operativen Medizin werden auch heute noch bei einer Analgesie-Behandlung reine Opiat-Agonisten eingesetzt, die vor allem in sehr hohen Dosierungen immer noch die grösste analgetische Potenz besitzen.
Trotzdem haben sich Vielzahl und Einsatzmöglichkeiten der Opiat-Antagonisten bzw. Agonist-Antagonisten in den Jahren seit ihrer Entdeckung ständig vergrößert.
Die nachfolgende Tabelle zeigt in einem kurzen Überblick welche Bandbreite von unterschiedlichen Einsatzmöglichkeiten heute mit diesen Substanzen gegeben ist:

Einsatzmöglichkeiten von Opiat-Antagonisten in der Anästhesie (nach J.De Castro).(5)

A. Als Analgetikum und Anti-Tussivum

1. Analgetische Komponente bei der Anästhesie

a. präoperativ	als:	-Prämedikation
b. per-operativ	bei:	-rein analgetischer Anästhesie
		-potentierter analgetischer Anästhesie
		-genereller Anästhesie Analgosedierung "balancierte Anästhesie"
		-Lokal/Regionalanästhesie als Komplement
c. postoperativ	als:	- postoperative Analgesie

2.Behandlung von starkem Schmerz

- akuter Schmerz
- chronischer Schmerz

3. Anti-Tussivum

bei: - künstlicher Beatmung

B. Als Opioid-Antagonist

bei:
- unerwünschter Überdosierung
- erwünschter überdosierung (Geburtshilfe)
- fortgesetzter analget. Anästhesie
- potenzierter analg.Anästh.

Entsprechend dieser Tabelle hat auch das Buprenorphin seine verschiedenen Einsatzmöglichkeiten gefunden, bei denen es alle seine Vorteile ausspielen kann.

Geht man beispielsweise im Rahmen einer Analgesie-Behandlung später über zu schwächeren Dosierungen, hat die Verwendung eines Agonist-Antagonisten wie Buprenorphin den Vorteil, daß gerade bei mittelstarken Dosierungen, etwa im Bereich von 0.2 - 0.8 mg Buprenorphin, neben einer 25 - 30 mal stärkeren analgetischen Wirksamkeit gegenüber Morphin auch dessen unerwünschte Nebeneffekte, wie z.B. atemdepressorische Wirkungen verhindert bzw. aufgehoben werden (21).

Diese beim Ersatz von Morphin durch Buprenorphin auftretenden Wirkungen sind bekannt und in der Zwischenzeit ausführlich untersucht worden.
Nicht bekannt ist dagegen bisher, welche Wirkung bei gleichzeitiger Verabreichung beider Substanzen am Menschen erzielt werden kann.
Bisher gab es lediglich Vermutungen auf Grund von Tierversuchen, daß es dabei möglicherweise zu einem analgetisch additiven Effekt kommen könnte.
(Kombinationen von Morphin und Buprenorphin ergeben im Tierversuch je nach Dosierung additive bzw. antagonistische Wirkungen (6).
Aus diesem Grunde wurde die vorliegende Studie mit dem Ziel geplant, Erkenntnisse darüber zu sammeln, wie sich die analgetische Wirkung beider Substanzklassen bei kombinierter Gabe am Menschen gegenseitig beeinflussen.

2.Patienten,Schmerzmodelle,Versuche

2.1 Patienten

Bei der Prüfung analgetisch wirksamer Substanzen am Menschen stehen hinsichtlich der Auswahl des Probandenkreises grundsätzlich zwei verschiedenen Verfahren zur Verfügung.

2.1.1.Patienten mit pathologischem Schmerz

Stellt man den Probandenkreis zusammen aus Patienten , die ausschließlich krankheitsbedingte Schmerzzustände aufweisen, so hat dies folgende Vorteile:
Der hierbei als Vergleichsgrundlage dienende Schmerz entspricht in Qualität und Quantität sehr genau dem Schmerz, der im klinischen Alltag hinterher mit der entsprechenden Substanz bekämpft werden soll.
Die Schwierigkeiten bestehen bei diesem Probandenkreis allerdings in der genauen Auswahl von Patienten mit möglichst gleichen Krankheitsbildern.
Selbst wenn dies aber gelingt, wird es schwierig sein, bei gleichen Krankheitsbildern auch gleiche Schmerzzustände betreffend Qualität und Quantität herauszusuchen.
Diesem Umstand wäre mit einem intraindividuellen Vergleich Rechnung zu tragen, bei dem jeweils nur die Versuchsergebnisse eines jeden Probanden mit seinen eigenen "Vor-", bzw. "Nach-"Werten verglichen werden.

Schließlich müsste man bei der Auswahl der Patienten auch berücksichtigen, daß je nach Art des Schmerzes eine bestimmte Substanz eine ganz unterschiedliche Wirkung haben kann (Barbiturate, welche bei einem Tiefenschmerz analgetisch wirken, können bei einem oberflächlichen, thermischen Schmerzreiz eine Erhöhung der Schmerzempfindlichkeit bewirken (37).

2.1.2 Gesunde Probanden

Versuche mit gesunden Probanden haben den prinzipiellen Nachteil, daß der künstlich erzeugte Schmerz nicht mit dem klinisch auftretenden pathologischen Schmerz identisch ist.
Von der Art der Untersuchung darf der Proband hierbei annehmen, daß eine dauerhafte Schädigung oder Beeinträchtigung seiner körperlichen Unversehrtheit nicht zu erwarten ist.
Er selbst bestimmt schließlich die Dauer und Stärke des seiner Meinung nach für ihn erträglichen Masses an Schmerzen.
Da eine Bedrohlichkeit, wie sie der Kranke beim pathologischen Schmerz oft empfindet, beim künstlich erzeugten Schmerz normalerweise nicht auftritt, kommt es zu einer ganz anderen Einstellung genüber dem Schmerz und seiner Erträglichkeit.
Ein wesentlicher Vorteil bei diesem Verfahren besteht in der Einheitlichkeit des Probandenkreises hinsichtlich ihrer Schmerzfreiheit. Dieser Umstand erleichtert vor allem die Auswahl des Probandenkreises und macht die Versuche generell leichter reproduzierbar.
Ein zweiter, für die Einheitlichkeit sehr wesentlicher Umstand ist die Tatsache, daß der Schmerz, welcher beim Gesunden erst einmal erzeugt werden muß, durch einen einheitlichen, geeichten Schmerzreiz erzeugt werden kann.

2.2 Schmerzmodelle

Unter der Vielzahl von Möglichkeiten zur künstlichen Schmerzerzeugung sollte ein Schmerzmodell gefunden werden, welches möglichst genau, definiert und reproduzierbar sein sollte.

Die gebräuchlichsten Verfahren kann man einteilen in mechanische, thermische, elektrische, chemische und ischämische Verfahren (1,6,16,17,22,29,30).

In der vorliegenden Untersuchung fiel die Wahl auf ein thermisches Verfahren 'Kälteschmerz' sowie einen zweiten Test zur Erzeugung eines ischämischen Schmerzes.
Neben einer hohen Genauigkeit bei relativ einfachem Versuchsaufbau haben beide Methoden auch den Vorteil, daß die Gefahr einer Verletzung oder bleibenden Schädigung der Probanden in beiden Fällen ausgeschlossen werden kann.

2.2.1 Messung der Schmerzintensität

Bei der Messung des erzeugten Schmerzes gibt es zwei grundsätzlich verschiedene Methoden:
a. Solche, bei denen objektive Meßdaten ermittelt werden, d.h. ohne die bewußte Mitarbeit des Probanden.
b. Die sogen. subjektiven Methoden, bei denen die Angaben des Probanden über die Stärke des empfundenen Schmerzes zugrunde gelegt werden.

2.2.1.1 Objektive Methoden

Vor allem in der Psychologie gab es in der Verhaltensforschung eine Zeit, in der man der Meinung war, daß verbale Äusserungen einer Testperson zu ungenau seien, da zuviele psychologische Faktoren in die Bewertung des Schmerzes mit hineinspielen könnten, und das Ergebnis mithin subjektiv- also verfälscht sein müsse (14).
Bei der Suche nach objektiveren Messmethoden wollte man die direkte Reaktion des Zentralnervensystems auf den Schmerzreiz messen, ohne Umweg über das Bewusstsein des Probanden.

So fand man, daß Latenz und Amplitude von evozierten Hirnrindenpotentialen in Abhängigkeit zum jeweiligen applizierten Schmerzreiz stehen.Verschiedene Untersuchungen zeigten, daß bei diesem Verfahren weitgehend identische Ergebnisse erzielt werden können, wie bei den subjektiven Methoden (25).
Angesichts des weit höheren apparativen Aufwandes bei gleichem Ergebnis muß allerdings bezweifelt werden, ob damit eine bessere Methode gefunden wurde.
In jedem Fall aber kann man sagen, daß die subjektiven Methoden ebenso genaue Ergebnisse zustande bringen, wie die objektiven, jedoch bei geringerem Aufwand.
Neben den direkt am Zentralnervensystem ansetzenden Methoden der objektiven Schmerzerfassung wurden noch weitere Verfahren entwickelt, wie z.B. solche,die die cardio-vasculären Reaktionen in die Messung mit einbeziehen, oder den galvanischen Hautreflex.
Diese Verfahren haben allerdings den Nachteil, daß die dabei bewerteten Reaktionen nicht nur durch Schmerzen ausgelöst werden, sondern auch durch Angst und andere Einflüsse beeinflusst und verfälscht werden können.
Man wird daher solche Methoden nur als Ergänzung, nicht aber als Ersatz für die subjektiven Methoden der Schmerzmessung verwenden können.

2.2.1.2. Subjektive Methoden

Wie schon erwähnt, hat die Suche nach sogen.objektiven Verfahren gezeigt, daß die scheinbar ungenauen -weil subjektiven Methoden den vermeintlich genaueren, objektiven Methoden durchaus ebenbürtig sind, bei meist sehr viel einfacherem Versuchsaufbau.
Der Proband gibt bei dieser Methode den empfundenen Schmerz entsprechend einer Bewertungsskala an, die zum Zwecke der Einheitlichkeit allen Probanden vorgegeben ist.

Man kann dafür entweder solche Bewertungsskalen verwenden, auf denen verbal vorgegebene Abstufungen der jeweiligen Schmerzintensitätsstufen verzeichnet sind (Abb.1):

Abb.1: Verbale Schmerzbewertung

- schmerzfrei
- leichter Schmerz
- mäßiger Schmerz
- schwerer Schmerz
- unerträglicher Schmerz

Oder man verwendet Analogskalen mit einer Abstufung von 0 - 10 etwa.Der Proband muß dann seine Schmerzempfindung entsprechend dieser Abstufung auf einer horizontalen oder vertikalen Linie angeben, wobei der Wert 0 Schmerzfreiheit bedeutet und der Wert 10 das Schmerzmaximum angibt (Abb.2):

Abb.2: Analogskala zur Schmerzbewertung

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

0= kein Schmerz 10= max. Schmerz

Die Analogskalen auf einer Horizontallinie, so fand man heraus, lieferten dabei die zuverlässigsten Ergebnisse von allen möglichen Bewertungsskalen (25).

2.3. Versuche

2.3.1 Cold-pressure-test

Zur Erzeugung eines Kälteschmerzes am Menschen hat sich der sogen."cold-pressure-test" nach Hines u. Brown als eine der gebräuchlichsten Methoden erwiesen (15).

Dabei wird die Hand des Probanden in einen Behälter mit Eiswasser getaucht und der Proband wird dann in regelmäßigen Abständen von jeweils 10 Sekunden nach seinen momentanen Schmerzempfindungen befragt, die er entsprechend der o.a. Analogskala angibt.
Die Hand des Probanden soll dabei bis zum Handgelenk vollständig eingetaucht sein und der Proband wird angehalten, durch leichtes Hin- und Herbewegen der Hand das Wasser ständig in Bewegung zu halten, um so das Entstehen einer wärmeren Zone in der direkten Umgebung der Hand zu verhindern.
Solange im bewegten Eiswasser noch Eisstücke vorhanden sind, darf dabei angenommen werden, daß die Wassertemperatur an jeder Stelle in dem Gefäss gleichbleibend 0° C beträgt.

2.3.1.1 Versuchsdauer

Die bei diesem Versuch hervorgerufenen Schmerzen treten vergleichsweise schnell auf: In den Vorversuchen war das Schmerzmaximum i.d.R. nach etwa 60 - 90 Sekunden erreicht. Danach, so hatte sich gezeigt, kommt es zu einer leichten Abnahme des Schmerzes.
In der vorliegenden Untersuchung wurde der erste Wert unmittelbar nach dem Eintauchen der Hand abgefragt, der letzte Wert nach max. 120 Sekunden.
Erreichte der Proband seinen Maximalwert früher, so konnte er selbst den Versuch vorzeitig beenden.
Da hierbei nur wenig Zeit in Anspruch genommen wurde und auch die Erholungsphasen relativ kurz waren, wurde der Versuch nach einer Pause von etwa 10 Minuten wiederholt.
Der zweite Parameter, den Hines u.Brown in ihrem ursprünglichen Test ausserdem noch untersucht hatten, nämlich den gleichzeitig mit dem Schmerz auftretenden Blutdruckanstieg wird heute i.d.R. nicht mehr mituntersucht.Trotzdem spricht man weiterhin vom "Cold-pressure-test".

2.3.2 Ischämischer Versuch

Die Grundlage für diesen Versuch ist die Erkenntnis, daß nach dem Abklemmen der Blutzirkulation einer Extremität sowie gleichzeitiger Muskelarbeit in dem unterbundenen Bereich ein typischer, tiefer, langsam auftretender und ansteigender, dumpfer Schmerz zu verzeichnen ist.
Im Gegensatz zu dem schnellen, hellen oberflächlichen Schmerz, wie er beim Cold-pressure-test auftritt, besitzt der Ischämieschmerz den Vorteil vor vielen anderen Schmerzmodellen, daß er dem pathologischen Schmerz am ähnlichsten ist.

2.3.2.1 Versuchsaufbau

Beim ischämischen Versuch liegt der Proband auf einer Liege ausgestreckt. Der nicht dominierende Arm wird in die Höhe gestreckt. Auf diese Weise kann mittels einer elastischen Bandagierung des ganzen Armes -von den Fingern ausgehend in Richtung Oberarm- fast das gesamte venöse Blut nach zentral aus den Gefässen gedrückt werden.
Kurz vor Entfernen der Bandage wird -ebenfalls möglichst hoch am Oberarm eine ca. 10 cm breite Manschette (so wie sie üblicherweise beim Blutdruckmessen verwendet wird) angelegt und auf einen Druck von 250 mm Hg aufgepumpt.
Nach dem Entfernen der Bandage wird nun der fast vollständig blutleere Arm waagerecht gelegt.
Nach einer Pause von 60 Sekunden -gemessen ab dem Zeitpunkt des Aufpumpens der Manschette- beginnt der Proband mit der Muskelarbeit:
Die Hand des abgebundenen Armes soll dabei einen Gummiball zusammendrüxken und für jeweils 2 Sekunden zusammengedrückt lassen.

Anschließend lässt der Proband den Gummiball für 2 Sek. los und wiederholt diesen Vorgang insgesamt noch 9 mal. Die jeweiligen Anweisungen für diese insgesamt 40 Sek. dauernde isometrische Muskeltätigkeit erhält der Proband dabei vom Versuchsleiter.
Mit Beendigung des letzten Zusammmendrückens beginnt die Zeitmessung für die Schmerzerfassung.
Wie schon beim Cold-pressure-test soll der Proband auch hier die Werte für die Stärke seiner Schmerzempfindung auf einer horizontalen Analogskala angeben.

2.3.2.2 Versuchsdauer

Wegen des langsameren Anstiegs der Schmerzen wird hier in Minutenabständen abgefragt, der erste Wert bei Zeit 0 Min., der letzte nach 12 Min..
Da eigene Voruntersuchungen und frühere andere Untersuchungen gezeigt hatten, daß die hierbei erreichten Zeiten sehr unterschiedlich sein konnten (bis zu 60 Min.) andererseits bei allen Patienten ein gewisses Schmerzplateau schon sehr viel früher erreicht wurde, verzichtete man im vorliegenden Versuchsaufbau auf solche extendierten Werte, die über 12 Min. lagen.
Dadurch sollte vor allem vermieden werden, daß durch zu lange Abbindezeiten eventuell bleibende oder längerandauernde Funktionsbeeinträchtigungen oder Gefühlsstörungen an dem betreffenden Arm entstehen.
Wie schon beim cold-pressure-test konnte auch hier der Proband, wenn er den Maximalwert vor Ablauf der 12 Min. erreichte, den Versuch selbst beenden,indem er die Manschette löste.
Beim Ischämie-Test wurde kein zweiter Lauf durchgeführt, da einerseits die entsprechenden Erholungspausen den zeitlichen Rahmen (auch hinsichtlich der Wirkungsdauer der applizierten Substanzen)gesprengt hätten,

andererseits die Grenze der Belastbarkeit der Probanden wohl überschritten worden wäre.

2.4 Durchführung der Untersuchung

Im Falle des hier vergleichend zu untersuchenden Buprenorphins ging es nicht darum zu zeigen, ob überhaupt eine analgetische Wirkung erzielt werden kann.
Dies wurde in früheren Untersuchungen bereits ausführlich nachgewiesen.Auf eine sogen. "Doppel -blind-Untersuchung der Substanz gegen ein Placebo-Präparat konnte daher hier verzichtet werden.
Vielmehr sollte die Wirkungsweise von Buprenorphin in Kombination mit dem, in seiner analgetischen Wirkung ausreichend untersuchten Morphin gezeigt werden.

2.4.1 Intraindividueller Vergleich

Die Durchführung der Versuche an ausschließlich gesunden, schmerzfreien Probanden, mittels gleichbleibender, reproduzierbarer Schmerzreize ließ eine sogen. "Cross-over-Studie" sinnvoll erscheinen, bei der die verschiedenen Kombinationen

A: Morphin (1.Versuchstag)
B: Morphin + Buprenorphin (2.Versuchstag)

jeweils an denselben Probanden zu verschiedenen Zeiten getestet werden sollten.
Zwischen Versuchstag 1 und 2 lag jeweils eine Woche Pause.
Bei diesem intraindividuellen Vergleich werden also die Werte eines Probanden, die er an Versuchstag 1 erreicht hat mit seinen eigenen Werten von Versuchstag 2 verglichen (s.u.:"Statistische Auswertung).

2.4.2 Zufuhr der Substanzen

Um einen möglichst raschen Wirkungseintritt zu gewährleisten, sowie gleichbleibende Resorptionsgrade bei allen Probanden zu erreichen, wurde bei der Applikation der Substanzen der intravenösen Injektion beider Kombinationen der Vorzug gegeben.
Zwischen der Injektion und dem jeweiligen Versuchsbeginn lagen bei allen Probanden einheitlich 20 Min. Pause.

2.4.3 Dosen

Am ersten Versuchstag wurde den Probanden jeweils nur Morphin, 5 mg i.V.verabreicht (Kombination A).
Am zweiten Versuchstag bekamen die Probanden zusätzlich zu den 5 mg Morphin noch 0.15 mg Buprenorphin i.V. verabreicht.

3. Statistische Auswertung

Bei der statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse sollten die Werte der ersten Woche mit denen der zweiten verglichen werden.Das heißt:
Die Vorläufe (Versuche ohne Medikation) des ersten Versuchstages wurden mit denen des zweiten verglichen, ebenso die Werte aus den Versuchen mit Medikation des ersten Tages (Morphin), mit denen des zweiten Tages (Morphin + Buprenorphin).
Mit einem solchen intraindividuellen Vergleich "within patients", bei dem nur die Werte einer bestimmten Person mit den eigenen Vergleichswerten verglichen werden, sollte eine allzugroße Streuung der Werte, wie sie beim Vergleich von Werten verschiedener Personen "between patients" zwangsläufig entstehen würde, vermieden werden.

Ein direkter Vergleich aller einzelnen Werte erwies sich aus statistischen Gründen als unmöglich, da die individuellen Unterschiede schon bei den ersten sogen. "Null-Werten", d.h. am Beginn der "Schmerzkurven" zu groß waren und weil die Dauer der einzelnen Versuche selbst intraindividuell zu groß war.
Ein Vergleich der individuellen Schmerzkurven -etwa hinsichtlich der jeweiligen Steigung der Kurven (Geschwindigkeit des Schmerzanstiegs) oder des "Schmerz-Plateaus" hätte, zumindest bei der statistischen Auswertung zu keinem ausreichend verwertbaren Ergebnis geführt. Trotzdem kann ein Vergleich der Kurven hier die jeweiligen Unterschiede zumindest optisch signifikant darstellen.

3.1 Summarisches Schmerzverhalten

Aus den oben genannten Gründen wurde für die statistische Auswertung das individuelle Schmerzverhalten summarisch betrachtet: Die in einem Lauf an einem Probanden gemessenen Werte wurden zusammenaddiert.
Im anschließenden Vergleich mit dem entsprechenden Versuchslauf des anderen Versuchstages wurde überprüft, ob einer der beiden Läufe früher endete als der Andere.
Dies konnte immer dann eintreten, wenn der Proband in einem Lauf seinen Maximalwert "10" schon vor Ablauf der normalen Versuchsdauer erreichte.
Ein summarischer Vergleich mit einem über die volle Versuchszeit gehenden Lauf mit wenig niedrigeren Werten hätte sicherlich zu einer Verfälschung des Ergebnisses geführt.Beispiel:
Ein Proband der schon beim dritten Zeitwert die "10" erreicht und den Versuch abbricht, würde summarisch betrachtet weniger schmerzempfindlich erscheinen, obwohl genau das Gegenteil der Fall ist.

Aus diesem Grunde wurde in einem solchen Falle hier die Wertereihe des früher endenden Versuchs am Schluß mit 10er Werten aufgefüllt bis sie genau so lang war, wie die Wertereihe des zu vergleichenden Versuchs. Diese Lösung erschien sowohl sinnvoll wie auch statistisch richtig.
Aus den Summen der Wertereihen jedes der Probanden wurde dann das arithmetische Mittel gebildet, sowie die Standardabweichung errechnet.
Für den Vergleich der Meßreihen wurde dann jeweils der sogen." t-Test für abhängige Stichproben oder Paardifferenzen" durchgeführt.
Die angegebene Wahrscheinlichkeit p ist die Wahrscheinlichkeit, die für die Annahme der Nullhypothese (beide Meßreihen sind gleich) spricht.
Nach Wahl der Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ wird die Nullhyputhese verworfen, wenn $p < 0{,}05$ ist.
In diesem Falle sprechen wir von Meßreihen, die sich signifikant unterscheiden.
Die nachfolgende Auflistung zeigt, welche Versuche miteinander direkt verglichen wurden:

Versuchspaare :

1.		
Versuch A:		Versuch G:
Cold-pr.-test	gegen:	Cold-pr.-test
Vor Inj.Morphin		Vor Inj.Morphin +
1.Lauf		Buprenorphin
		1.Lauf
2.		
Versuch B:		Versuch H:
Cold-pr.-test	gegen:	Cold-pr.-test
Vor Inj.Morphin		Vor Inj.M.+ Bupr.
2.Lauf		2.Lauf
3.		
Versuch C:		Versuch I:
Ischämie-Test	gegen:	Ischämie-Test
Vor Inj.Morphin		Vor Inj.M.+Bupr.
4.		
Versuch D:	gegen:	Versuch J:
Cold-pr.-test		Cold-pr.-test
nach Inj.Morphin		nach Inj.M.+Bupr.
1.Lauf		1.Lauf
5.		
Versuch E:	gegen:	Versuch K:
Cold-pr.-test		Cold-pr.-test
nach Inj.Morphin		nach Inj.M.+Bupr.
2.Lauf		2.Lauf
6.		
Versuch F:	gegen:	Versuch L:
Ischämie-test		Ischämie-test
nach Inj.Morphin		nach Inj.M.+Bupr.

4. Ergebnisse

Der Vergleich der verschiedenen Versuchsblöcke sollte beim Vergleich der Leerwerte (Versuche A - G, B - H, C - I) im Ergebnis möglichst geringe Unterschiede erbringen.Damit wäre eine Art Eichung vorhanden, die für die Genauigkeit der Versuchsmethode und deren Reprozierbarkeit wichtig ist.
Bei den übrigen Versuchen sollte der statistische Vergleich dagegen möglichst grosse Unterschiede ergeben.

4.1 Arithmetische Mittel der Schmerzsummen

Im Folgenden sind zunächst die errechneten Mittelwerte aus den jeweiligen Versuchen aufgelistet:

Tab.1: Schmerzsummen aller Probenden und deren arithmetisches Mittel

Versuch	einzelne Schmerzsummen										Arith.Mittel
A :	70	89	34	57	66	73	90	88	91	102	76.000
B :	80	81	77	43	75	84	89	83	89	54	75.500
C :	71	73	76	89	64	72	84	61	72	80	74.200
D :	58	65	85	77	78	92	58	78	87	77	75.500
E :	46	70	108	73	49	73	54	59	62	60	65.400
F :	68	73	89	63	58	66	74	50	79	79	69.900
G :	78	78	34	59	70	72	74	77	104	101	74.700
H :	91	77	69	39	94	102	75	71	78	61	75.700
I :	63	66	75	67	59	73	67	53	72	40	63.500
J :	68	66	67	77	74	63	61	72	61	56	66.500
K :	63	50	75	72	35	50	48	57	45	22	51.700
L :	58	42	75	46	39	69	58	41	70	41	53.900

Mit den so errechneten Mittelwerten aus allen Versuchsreihen wurde dann der sogen. "t-Test für Paardifferenzen " durchgeführt.

4.2 Vergleich der Meßreihen

Auf der nachfolgenden Tabelle 2 sind die errechneten Ergebnisse des Vergleichs der jeweiligen Meßreihen mittels t - Test für Paardifferenzen abgebildet. Die Tabelle 2 enthält zusätzlich zur Signifikanzaussage (p) die Mittelwerte und Standardabweichungen der verglichenen Meßreihen.

Tab. 2:

Versuche	x1	s1	x2	s2	t	p
A / G:	76.000	20.221	74.700	19.749	0.455	0.649
B / H:	75.500	15.146	75.700	17.945	0.051	0.959
C / I:	74.200	8.509	63.500	10.586	2.682	0.007
D / J:	75.500	11.712	66.500	6.519	2.112	0.035
E / K:	65.400	17.665	51.700	16.111	2.653	0.008
F / L:	69.900	11.357	53.900	13.844	4.349	0.000

x = Arithmetischer Mittelwert
s = Standardabweichung
p = Wahrscheinlichkeit für die Nullhypothese
t = Prüfgrösse des t-Tests

Die nachfolgenden Abbildungen (Abb. 3 und 4) zeigen die Ergebnisse des statistischen Vergleichs in Form von Balkengrafiken, wobei der jeweils linke Balken die Ergebnisse von Versuchstag 1 (Morphin) darstellt, und die jeweils rechte Säule die Werte von Versuchstag 2 (Morphin + Buprenorphin).
Abb. 3 zeigt dabei den Vergleich der Leerwerte,
Abb. 4 den Vergleich Morphin/Morphin + Buprenorphin.
Die Obergrenze der Standardabweichung des höchsten erreichten Wertes aller zu vergleichenden Versuchsblöcke wurde dabei als "100%-Wert" genommen, von dem nun die prozentuale Abweichung der restlichen Versuchsergebnisse mitsamt ihrer jeweiligen Standardabweichung abgelesen werden kann.

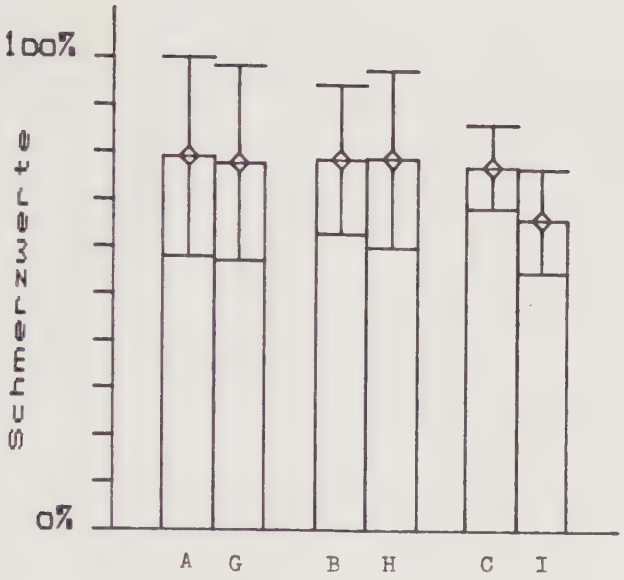


Abb. 3: Vergleich der Schmerzwerte aus den Versuchen ohne Medikation (Mittelwerte mit Standardabweichung)

A = Cold-pressure-test 1.Lauf Versuchstag 1
G = Cold-pressure-test 1.Lauf Versuchstag 2

B = Cold-pressure-test 2.Lauf Versuchstag 1
H = Cold-pressure-test 2.Lauf Verauchstag 2

C = Ischämie-Test Versuchstag 1
I = Ischämie-Test Versuchstag 2

Der grafische Vergleich macht deutlich, daß vor allem die Leerwerte der "Cold-pressure-test"- Versuche eine hochsignifikante Übereinstimmung aufweisen.
Allerdings zeigen die Leerwerte der Ischämie-Tests eine deutlich schlechtere Übereinstimmung, deren Zustandekommen vielerlei verschiedene Ursachen haben kann.

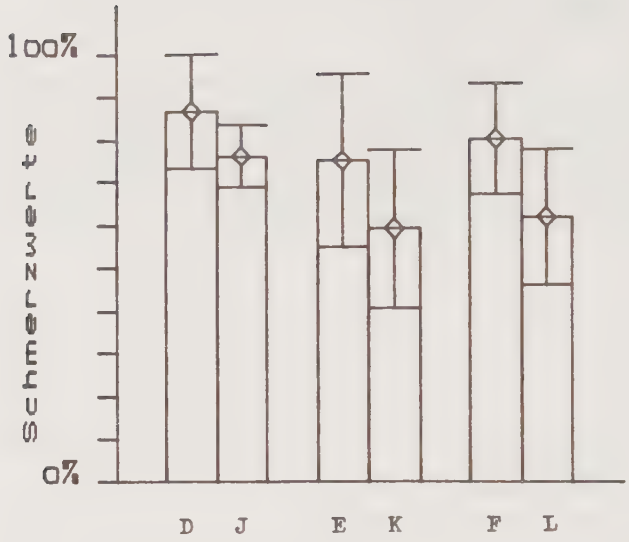


Abb.4 Vergleich der Schmerzwerte aus den Versuchen mit Medikation (Mittelwerte mit Standard-abweichung)

D = Cold-pressure-test 1.Lauf Morphin
J = Cold-pressure-test 1.Lauf Morphin+Buprenorphin

E = Cold-pressure-test 2.Lauf Morphin
K = Cold-pressure-test 2.Lauf Morphin+Buprenorphin

F = Ischämie-Test Morphin
L = Ischämie-Test Morphin+Buprenorphin

Die in Abb.4 dargestellten Ergebnisse zeigen für die Medikation Morphin + Buprenorphin eine deutliche Verringerung der Schmerzwerte gegenüber Morphin. Einen Überblick nicht allein über die absoluten Werte, die erreicht wurden, sondern vor allem über den zeitlichen Verlauf bzw. den Anstieg der Schmerzwerte im Mittel geben die Kurvenvergleiche auf den nachfolgenden Abbildungen (Abb.5 - 10):

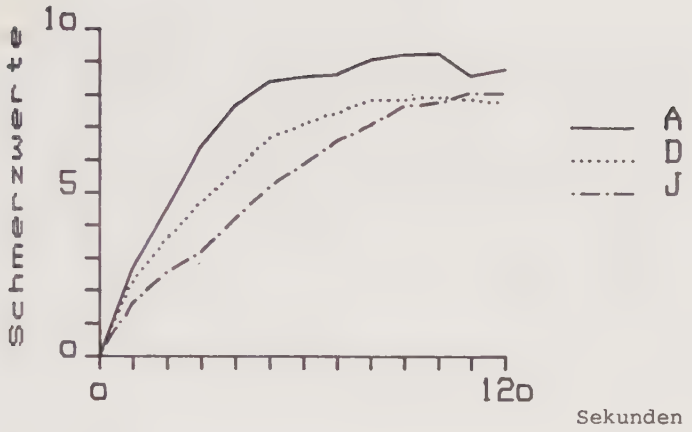


Abb.5: Vergleich der Mittelwerte aller Cold-pressure-Tests im jeweils 1.Lauf

A = Ohne Medikation
D = nach Injektion Morphin
J = nach Injektion Morphin + Buprenorphin

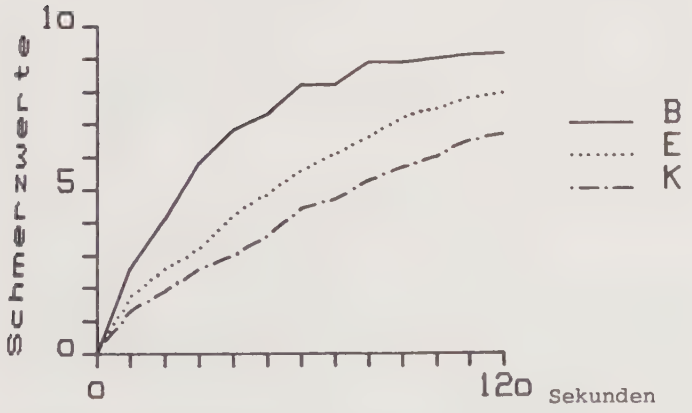


Abb.6: Vergleich der 2.Läufe (Cold-pressure-test)

B = Leerwert (keine Medikation)
E = nach Injektion Morphin
K = nach Injektion Morphin + Buprenorphin

Noch deutlicher als im Vergleich der 1.Läufe (Abb.5) ist das Resultat beim Vergleich der 2.Läufe (Abb.6): Ein relativ kontinuierlicher Verlauf aller drei Kurven (B - E - K) zeigt hier den deutlichen Unterschied zwischen Leerwerten (B),Morphin (E) und Morphin + Buprenorphin (K).
Abbildung 7 zeigt den Vergleich der Mittelwerte aller Ischämie-Tests:

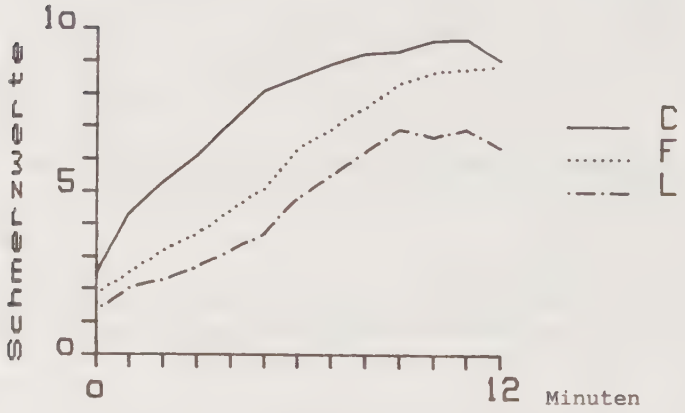


Abb.7: Vergleich der Ergebnisse aller Ischämie-tests

C = Leerwert
F = nach Injektion Morphin
L = nach Injektion Morphin + Buprenorphin

Auch hier wird der Unterschied zwischen Leerwert (C) Morphin (F) und Morphin + Buprenorphin (L) deutlich. (Vor allem auch die nochmalige Abschwächung zwischen F und L).
Die nachfolgenden Abbildungen (Abb.8 - 10) zeigen den Vergleich zwischen den Leerwerten des 1.Versuchstages mit denen des 2.Tages, wobei die sehr gute Übereinstimmung vor allem bei den Leerwerten der Cold-pressure-tests (Abb.8 + 9) deutlich wird.

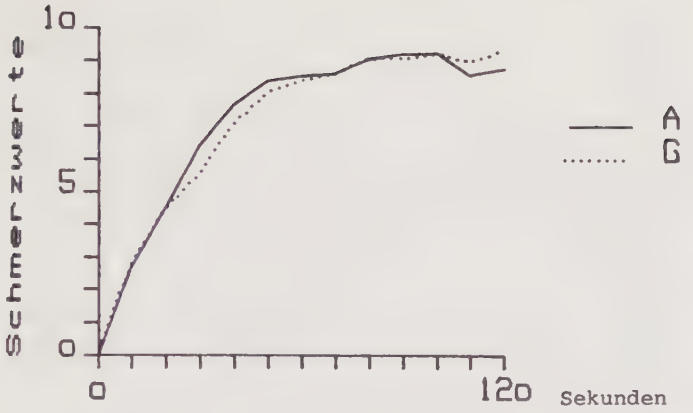


Abb.8: Vergleich der Leerwerte Cold-pressure-test
im jeweils 1.Lauf (Ohne Medikation)
A = 1.Tag
G = 2.Tag

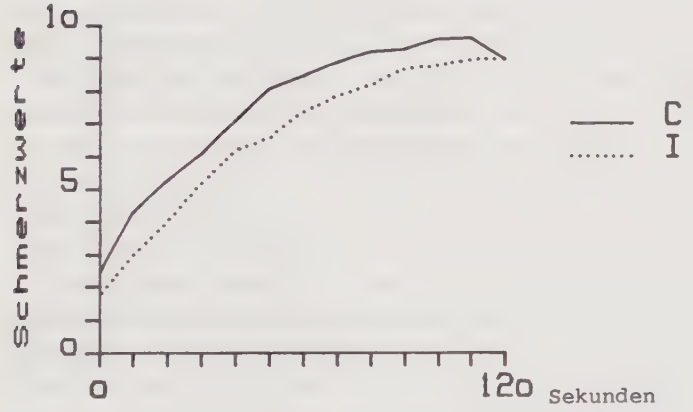


Abb.9: Vergleich der Leerwerte Cold-pressure-Test
im jeweils 2.Lauf (Ohne Medikation)
B = 1.Tag
H = 2.Tag

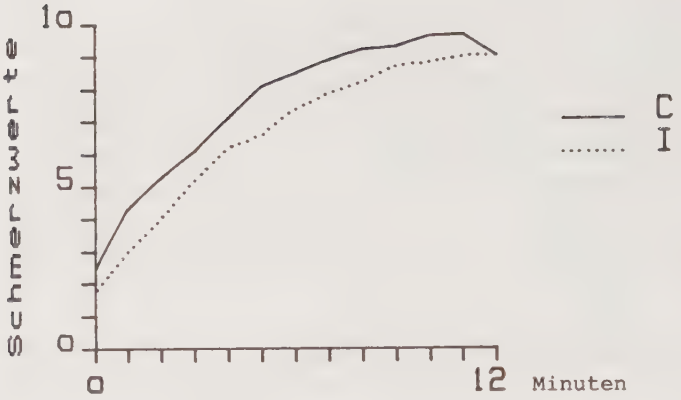


Abb.10: Vergleich der Leerwerte der Ischämie-Tests
C = 1.Tag
I = 2.Tag

Dieser Vergleich macht deutlich, daß die Divergenz zwischen den Ergebnissen der beiden Leerversuche des Ischämie-Tests gleichbleibend über die ganze Versuchsdauer besteht, d.h. der Kurvenverlauf ist relativ kongruent, allerdings sind die Kurven etwas gegeneinander verschoben.(Siehe dazu unten unter 6.).

Weitere Grafiken im Anhang unter "Einzelergebnisse".

Sowohl der rein rechnerische Zahlenvergleich, wie auch die grafische Darstellung -insbesondere die Abb. 3 - 6 zeigen einen deutlichen Unterschied zwischen den Ergebnissen der Kombination "Morphin + Buprenorphin" und "Morphin" allein.

5. Diskussion

5.1 Fragestellung

Nach wie vor ist das ideale Analgetikum, welches ohne Nebenwirkungen in allen Dosisbereichen eine optimale analgetische Wirkung erzielt,nicht gefunden.
Im Falle des hier zu untersuchenden Buprenorphin hatten frühere Untersuchungen, sowie der nun auch schon mehrjährige klinische Einsatz gezeigt, daß es sich hierbei um eine vielversprechende Substanz handelt, welche - wohl nicht zuletzt auf Grund ihrer dualistischen Wirkungsweise als Opiat- Agonist/Antagonist ein breites Einsatzspektrum erreicht hat.
Der grösste Teil, der bisher über Buprenorphin veröffentlichten Untersuchungen richtete sein Augenmerk hauptsächlich auf dessen Wirkungsweise bei alleiniger Verabreichung.
Gerade der Agonist/Antagonist- Charakter, der eine völlig unterschiedliche Wirkung -je nach Kombination mit anderen Substanzen verursachen kann, ließ dabei aber eine Kombination mit einem Opiat wie z.B. Morphin sinnvoll erscheinen, welches dem Buprenorphin in den höheren Dosierungen in seiner analgetischen Potenz immer noch überlegen ist.
Lediglich im Tierversuch waren solche Kombinationen bisher untersucht worden. Die Ergebnisse deuteten dort auf eine analgetisch additive Wirkung.
Bei den von Michaud und Jacob an Hunden vorgenommenen Versuchen wurde das Buprenorphin allerdings erst zwei Stunden nach dem Morphin verabreicht und verstärkte dabei die antinociceptive Wirkung (35).
Zu untersuchen war also, ob dieser Verstärkungseffekt auch beim Menschen auftreten würde, bzw. wie sich die beiden Substanzen gegenseitig beeinflussen.
Dabei wäre auch ein Antagonismus, also eine gegenseitige Wirkungsbeeinträchtigung, denkbar gewesen.

5.2 Kritik der Methode

Die in der vorliegenden Untersuchung verwendeten analgesimetrischen Versuchsmodelle stellen nur eine sehr kleine Auswahl der möglichen und gebräuchlichen Verfahren dar.
Die Wahl fiel vor allem aus folgenden Gründen auf den Cold-pressure-test und den Ischämie-Test:
Das Verfahren sollte -nicht zuletzt wegen der damit verbundenen leichten Reproduzierbarkeit- im Aufbau so einfach wie möglich sein.
Der tatsächliche Ablauf aller Versuche zeigte, daß weder von Seiten der Probanden noch seitens der "Betreuer" nennenswerte Probleme zu bewältigen waren., hinsichtlich Verständnis und technischer Durchführung der Versuche.
Die Eregbnisse und deren Auswertung bestätigten, daß die verwendeten, im Aufbau relativ einfachen, subjektiven Versuchsmethoden genauso exakt waren, wie andere aufwendigere,objektive Verfahren (s.o.).

5.2.1 Cold-pressure-Test

Beim cold-pressure-test wurde die von Hines u.Brown beschriebene Untersuchung des gleichzeitig mit den Schmerzen ansteigenden Blutdrucks hier nicht vorgenommen(15).
Auch wurde das später von Wolf u. Hardy beschriebene Verfahren in einigen Details noch einmal vereinfacht: Diese benutzten z.B. ein elektrisch betriebenes Umwälzsystem zur Bewegung des Eiswassers.
Ein leichtes Hin- und Herbewegen der eingetauchten Hand brachte hier auf einfachere Weise den gleichen Effekt.
Die ursprüngliche Versuchsdauer von bis zu 360 Sek. wurde ausserdem auf ca. 120 verkürzt, da die früheren Untersuchungen gezeigt hatten, daß der Maximalwert i.d.R. nach etwa 60 Sek. erreicht wurde.
Von Interesse war aber hier hauptsächlich der Anstieg der Schmerzwerte, bzw.die Zeit bis zum Erreichen des "Schmerzplateaus".

Dabei fiel auf, daß die Maximalwerte zwar von den Probanden nach sehr unterschiedlichen Zeiten erreicht wurden, intraindividuell aber eine gewisse Reproduzierbarkeit zu beobachten war.

5.2.2 Ischämie-Test

Der Ablauf des Ischämie-Tests wurde -verglichen mit dem von Smith et al.1966 beschriebenen Versuchsaufbau (38)- dahingehend modifiziert, daß auch hier einige technische Details geändert wurden: Statt speziell angefertigter sogen."Spring-Exercisers" wurden handelsübliche Geräte verwendet("Martin-Vigorimeter").
Diese mit einem Manometer und einem Ventil versehenen Gummibälle können mit der Hand zusammmengedrückt werden, wobei die aufgewendete Kraft auf der Manometerskala abzulesen ist.
Damit, so zeigte sich, ist der gleiche Effekt, nämlich eine isometrische Muskelkontraktion, zu erzielen. Ausserdem gestattet die Verwendung eines solchen handelsüblichen Gerätes eine bessere Reproduzierbarkeit.

Auch in diesem Versuch konnte der zeitliche Ablauf gekürzt werden:
Die Vorversuche hatten gezeigt, daß der Anstieg und das Erreichen der Maximalwerte in einem Rahmen von bis zu 15 Min. maximal lagen.(Smith et al.erreichten Werte bis zu 6o Min.,dies schien im Hinblick auf mögliche bleibende Schäden, wie z.B. Radialisparesen, als zu lang, bzw.unnötig.
Entgegen den Ergebnissen von Smith et al.,die als Dosierungsminimum 10 mg Morphin/Person angesetzt hatten, wurden hier nur jeweils 5 mg Morphin verabreicht, um einen in Vorversuchen bei einigen Probanden beobachteten Brechreiz zu vermeiden.
Die Auswertung zeigte schließlich, daß auch bei dieser schwächeren Dosierung eine statistisch signifikante Analgesie zu erzielen ist.

5.3 Bewertung der Ergebnisse

Die Auswertung bestätigte im Wesentlichen die Ergebnisse, wie sie im Hundeversuch erzielt wurden.
Weniger befriedigend waren hier zunächst die unterschiedlichen Ergebnisse bei den Leerwerten des Ischämie-Tests (siehe S.23 Abb.3 Vergleich C - I)
Auch der Vergleich des Leerversuchs I gegen Versuch F (nach Gabe von Morphin) zeigt höhere Schmerzwerte bei F als bei I (siehe S.22 Tab.2).In beiden Fällen sind es die Ergebnisse des Leerversuchs I beim Ischämietest, die aus dem Rahmen fallen.
Die Gründe für diese Abweichung können einmal vermutet werden im Aufbau des Versuchs: Zwischen den einzelnen Erhebungen wurden beim Ischämietest relativ lange Pausen gemacht (jew.1 Min.), sowie insgesamt weniger Trainingsläufe durchgeführt.
Ausserdem konnten beim Ischämietest zum einen aus zeitlichen Gründen (begrenzte Wirkungsdauer der Substanzen), andererseits durch die begrenzte körperliche Belastbarkeit der Probanden nur jeweils ein Vorlauf pro Versuchstag durchgeführt werden.
Bei allen anderen Versuchen erbrachte der statistische Vergleich allerdings eine deutliche Übereinstimmung der Leerwerte.
Sicherlich war der Umfang des Probandenkreises von 10 Individuen die untere Grenze des statistisch Verwertbaren. Ein grösserer Rahmen hätte hier vielleicht ganz ohne jegliche "Ausrutscher" auskommen können.
Andererseits zeigten die übrigen Ergebnisse -vor allem beim Cold-pressure-Test ein statistisch sehr deutliches Resultat:
Sowohl die Übereinstimmung der Leerwerte (Versuche A-G) als auch die signifikant niedrigeren Schmerzwerte bei Versuchen mit Medikation zeigen, daß sich die beiden Substanzen Morphin und Buprenorphin in ihrer analgetischen Wirkung beeinflussen.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen schließen, daß die konsekutive oder kombinierte Anwendung eines Opiates mit Buprenorphin nicht zu einem Antagonismus,sondern zu einer Verstärkung des analgetischen Effekts führt.

6. Zusammenfassung

An zehn gesunden Probanden wurde die gegenseitige Beeinflussung eines Opiat-Agonisten (Morphin) und eines Agonist-Antagonisten (Buprenorphin) hinsichtlich der analgetischen Wirkung am Menschen untersucht.
Dabei sollte geprüft werden, ob hierbei - wie schon im Tierversuch - eine additive analgetische Wirkung auftritt.
Die Untersuchung erfolgte an zwei Versuchstagen mit einer Woche Abstand.
Dabei wurden zwei verschiedene Schmerztests durchgeführt:
1. Cold-pressure-Test
2. Ischämie-Test
Die Versuche wurden jeweils vor und nach Injektion der Substanzen durchgeführt.Am ersten Versuchstag wurde nur Morphin verabreicht, am zweiten Morphin + Buprenorphin.
Der Vergleich der Meßreihen aller Versuche im t-Test für Paardifferenzen ergab bei der statistischen Auswertung eine verminderte Schmerzempfindlichkeit der Probanden nach Gabe von Morphin + Buprenorphin gegenüber Morphin allein. Dies wurde besonders im Cold-pressure-Test deutlich.
Damit erweist sich -entgegen der theoretischen Möglichkeit eines Antagonismus- die kombinierte Verabreichung von Morphin + Buprenorphin als eine Medikation, die am Menschen eine additive analgetische Wirkung erzielt. Allerdings waren auch die beobachteten Nebenwirkungen (Übelkeit) bei der Kombination ausgeprägter.

7.Anhang: Tabellen und Grafiken der Einzelergebnisse

7.1 Tabellen

Tab.5: Versuch A Cold-press.-Test 1.Lauf Ohne Medikation

Zeit in Sekunden	Probanden 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	2	2	3	2	2	4	2	3	4	3
20	4	4	5	4	4	4	3	5	7	5
30	6	7	7	7	6	6	5	5	8	7
40	7	8	9	7	8	6	7	7	10	8
50	7	8	10	9	9	8	8	7	9	9
60	8	8		9	9	8	8	8	9	10
70	8	8		9	9	9	8	9	8	10
80	9	8		10	9	9	9	9	9	10
90	9	9			10	9	10	9	8	10
100	10	9				10	10	9	7	10
110		9					10	9	5	10
120		9					10	8	7	10
Schmerz-summen	70	89	34	57	66	73	90	88	91	102

Tab.6: Versuch B: Cold-press.-test 2.Lauf Ohne Medikation

Zeit in Sekunden	Probanden 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	2	2	4	3	2	4	2	2	3	2
20	3	5	6	5	3	4	3	3	5	4
30	5	6	8	7	4	5	5	5	8	5
40	6	6	9	9	5	5	7	5	9	7
50	6	6	10	9	5	6	7	7	9	8
60	7	7	10	10	6	7	8	9	9	9
70	8	7	10		7	7	8	9	9	9
80	8	8	10		8	9	9	9	9	10
90	8	8	10		8	9	10	9	9	
100	9	8			9	9	10	9	9	
110	9	9			9	9	10	8	10	
120	9	9			9	10	10			
Schmerz-summen	80	81	77	43	75	84	89	83	89	54

Tab.7: Versuch C: Ischämie-Test Ohne Medikation

Zeit in Minuten	Probanden 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	3	2	2	4	5	4	2	0	2	1
1	5	3	5	5	7	7	3	1	4	3
2	7	4	7	6	8	7	4	1	5	4
3	7	5	8	6	8	8	5	2	6	6
4	9	7	8	7	8	9	5	3	8	7
5	10	8	9	7	9	9	7	4	9	9
6	10	8	9	8	9	9	8	5	9	10
7	10	8	9	8	10	9	10	6	9	10
8	10	9	9	9		10	10	6	10	10
9		9	10	9			10	7	10	10
10		10		10			10	8		10
11				10			10	9		
12								9		
Schmerz-summen	71	73	76	89	64	72	84	61	72	80

Tab.8: Versuch D: Cold-press.-Test 1.Lauf nach Morphin

Zeit in Sekunden	Probanden 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	2	2	3	2	2	4	1	2	3	2
20	3	3	5	3	4	5	2	3	5	3
30	3	4	8	4	5	4	4	9	5	6
40	4	4	9	5	6	7	4	5	8	5
50	5	5	10	6	7	8	5	6	9	6
60	5	6	10	7	7	8	5	7	9	7
70	5	6	10	7	7	9	6	8	8	8
80	6	6	10	7	7	9	6	8	8	8
90	6	7	10	8	8	9	6	8	9	8
100	6	7	10	8	8	9	6	9	8	8
110	6	7	10	9	8	9	7	9	7	8
120	6	7		9	8	9	7	9	7	9
Schmerz-summen	58	65	85	77	78	92	58	78	87	77

Tab.9: Versuch E: Cold-press.-test 2.Lauf nach Morphin

Zeit in Sekunden	Probanden 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	1	2	3	1	2	2	1	1	3	1
20	1	3	6	2	2	3	2	2	3	2
30	2	3	9	2	3	3	2	3	3	2
40	3	5	10	4	3	5	2	3	4	3
50	3	5	10	6	3	5	4	4	5	4
60	3	6	10	7	4	7	5	5	5	4
70	4	7	10	7	4	7	5	6	6	5
80	5	7	10	8	5	7	6	6	6	6
90	6	8	10	8	5	8	6	7	7	7
100	6	8	10	9	6	8	6	7	7	8
110	6	8	10	9	6	9	7	7	7	9
120	6	8	10	10	6	9	8	8	6	9
Schmerz-summen	46	70	108	73	49	73	54	59	62	60

Tab.10: Versuch F: Ischämie-Test nach Morphin

Zeit in Minuten	Probanden 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
o	3	2	2	2	2	3	1	0	3	0
1	4	3	3	2	2	4	2	1	3	1
2	4	4	4	2	3	4	3	1	4	3
3	5	4	4	3	4	5	3	1	4	4
4	5	5	5	3	5	5	4	2	5	5
5	5	5	6	4	6	5	4	3	6	7
6	6	6	8	5	7	6	6	3	7	9
7	6	6	8	5	9	7	6	4	8	10
8	6	6	9	6	10	8	7	5	9	10
9	6	7	10	7	10	9	8	6	10	10
10	6	8	10	7		10	10	7	10	10
11	6	8	10	8			10	8	10	10
12	6	9	10	9			10	9		
Schmerz-summen	68	73	89	63	58	66	74	50	79	79

Tab.11: Versuch G: Cold-press.-test 1.Lauf ohne Medik.

Zeit in Sekunden	Probanden 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	3	2	3	2	2	4	2	1	6	3
20	5	4	5	4	4	5	3	2	8	5
30	6	5	7	6	6	5	3	3	9	6
40	7	6	9	8	8	6	5	5	9	8
50	8	6	10	9	10	8	6	6	9	9
60	9	7		10	10	8	6	7	9	10
70	10	7		10	10	8	6	8	9	10
80	10	8		10	10	9	7	9	9	10
90	10	8			10	9	8	9	9	10
100	10	8				10	9	9	9	10
110		8					9	9	9	10
120		9					10	9	9	10
Schmerz-summen	78	78	34	59	70	72	74	77	104	101

Tab.12: Versuch H: Cold-press.-Test 2.Lauf ohne Medik.

Zeit in Sekunden	Probanden 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	3	2	3	2	2	4	2	1	3	3
20	4	4	5	4	4	6	2	2	4	5
30	5	5	7	6	5	7	3	3	5	6
40	6	5	8	8	6	8	4	4	6	8
50	7	6	9	9	8	8	6	5	7	9
60	8	6	9	10	9	9	7	6	8	10
70	9	7	9		10	10	7	7	9	10
80	9	8	9		10	10	8	8	9	10
90	10	8	10		10	10	8	8	9	
100	10	8			10	10	9	9	9	
110	10	9			10	10	9	9	9	
120	10	9			10	10	10	9		
Schmerz-summen	91	77	69	39	94	102	75	71	78	61

Tab.13: Versuch I: Ischämie-Test ohne Medikation

Zeit in Minuten	Probanden 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	3	2	3	2	2	2	1	0	2	0
1	5	3	4	3	4	5	2	0	4	0
2	7	4	5	3	5	7	2	1	6	0
3	7	5	6	4	8	9	3	1	8	1
4	7	6	8	5	10	10	4	2	8	2
5	7	6	9	5	10	10	6	3	8	2
6	8	7	10	6	10	10	6	4	9	4
7	9	7	10	7	10	10	7	5	9	5
8	10	7	10	7		10	8	6	9	7
9		9	10	8			9	7	9	9
10		10		8			9	7		10
11				9			10	8		
12								9		
Schmerz-summen	63	66	75	67	59	73	67	53	72	40

Tab.14: Versuch J: C.-pr.-Test 1.Lauf Morph.+Buprenorphin

Zeit in Sekunden	Probanden 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	1	2	2	1	2	3	1	1	2	1
20	2	3	3	2	3	4	2	2	3	2
30	3	4	4	3	3	4	2	3	3	3
40	4	5	6	4	4	4	3	4	4	4
50	5	5	7	6	5	5	4	5	5	5
60	6	6	9	7	6	5	4	6	5	5
70	6	6	9	8	7	6	5	7	6	6
80	7	7	9	8	8	6	6	8	6	6
90	8	7	9	9	9	6	8	9	6	6
100	8	7	9	9	9	6	8	9	7	6
110	9	7		10	9	7	9	9	7	6
120	9	7		10	9	7	9	9	7	6
Schmerz-summen	68	66	67	77	74	63	61	72	61	56

Tab.15: Versuch K: C.-Pr.-Test 2.Lauf Morph.+Buprenorph.

Zeit in Sekunden	Probanden 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	2	2	2	1	1	1	1	1	2	0
20	3	3	3	2	1	2	1	1	3	0
30	4	3	4	3	2	3	2	2	3	0
40	4	3	5	4	2	3	2	3	3	1
50	4	4	6	5	3	3	3	3	4	1
60	5	4	6	7	3	5	4	4	4	2
70	5	4	7	7	3	5	5	5	4	2
80	6	5	8	8	4	5	5	6	4	2
90	7	5	8	8	4	5	5	7	5	3
100	7	5	8	9	4	6	6	8	4	3
110	8	6	9	9	4	6	7	8	4	4
120	8	6	9	9	4	6	7	9	5	4
Schmerz-summen	63	50	75	72	35	50	48	57	45	22

Tab.16: Versuch L: Ischämie-Test nach Morphin+Buprenorph.

Zeit in Minuten	Probanden 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	2	1	2	1	3	2	1	0	1	0
1	3	2	3	2	2	3	2	1	2	0
2	4	3	3	2	2	3	2	1	3	0
3	4	3	4	3	2	4	2	1	4	0
4	5	3	5	3	1	4	3	2	5	1
5	5	3	6	3	1	5	3	3	6	2
6	5	4	7	4	4	8	4	3	6	3
7	5	4	7	4	6	10	5	3	7	4
8	5	4	7	4	8	10	6	4	8	6
9	5	4	8	5	10	10	6	5	9	7
10	5	3	8	5		10	7	5	9	8
11	5	4	7	5			8	6	10	10
12	5	4	8	5			9	7		
Schmerz-summen	58	42	75	46	39	69	58	41	70	41

7.2 Grafiken der Einzelergebnisse im Vergleich

7.1.1 Cold-pressure-Test

Die nachfolgenden Abbildungen (11 - 20)zeigen die jeweiligen Einzelergebnisse des Cold-pressure-Tests. Dabei wurde zum Zwecke einer besseren Übersichtlichkeit in jedem Schaubild nur die Werte eines Leerversuchs (A - 1.Lauf ohne Medikation), eines Versuchs nach Gabe von Morphin (D - 1.Lauf nach Morphin), sowie eines Versuchs nach Gabe der kombination Morphin + Buprenorphin (J - 1.Lauf nach Morphin + Buprenorphin) gegenübergestellt:

Abb.11: Einzelergebnisse, Patient 1
Cold-pressure-test

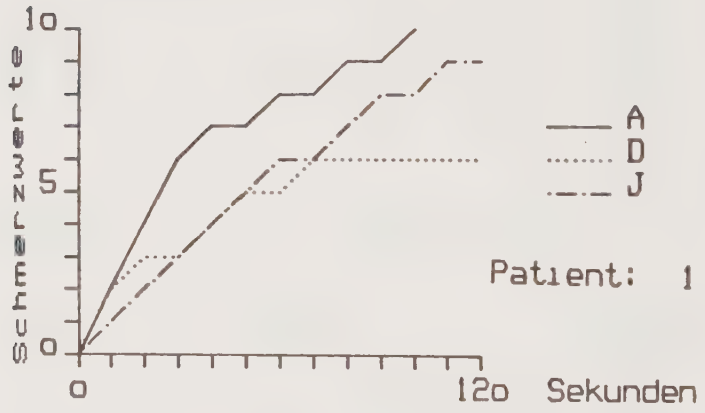
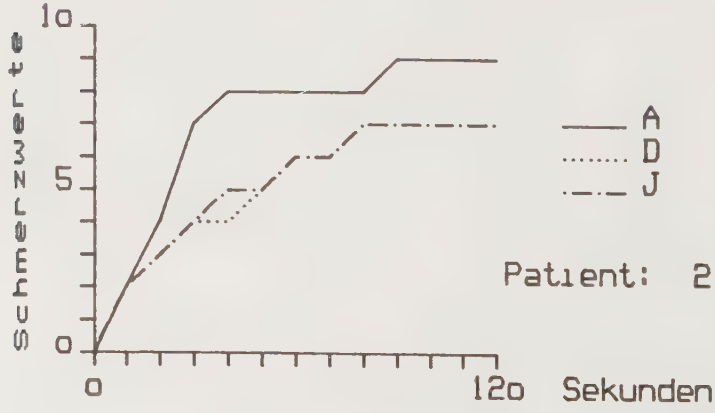


Abb.12: Ergebnisse, Patient 2, Cold-pressure-Test



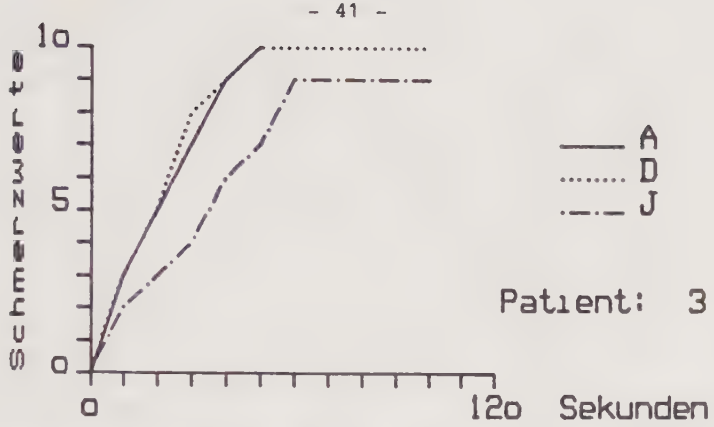


Abb.13: Ergebnisse - Cold-pressure-Test, Patient 3

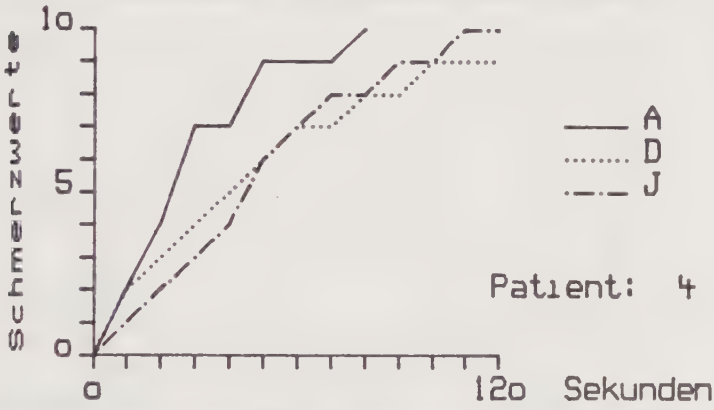


Abb.14: Ergebnisse - Cold-pressure-Test, Patient 4

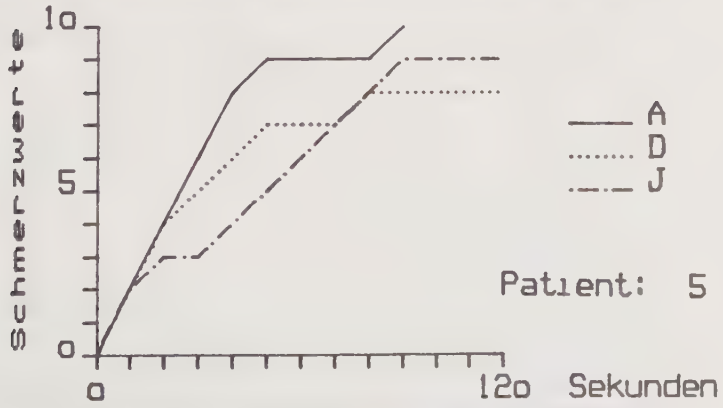


Abb.15: Ergebnisse - Cold-pressure-Test, Patient 5

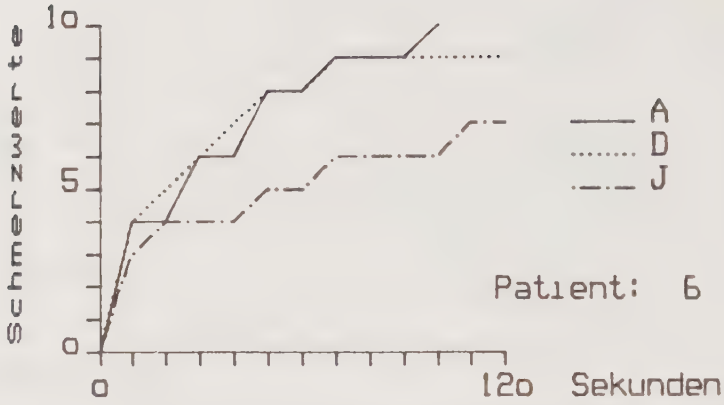


Abb.16: Ergebnisse - Cold-pressure-Test, Patient 6

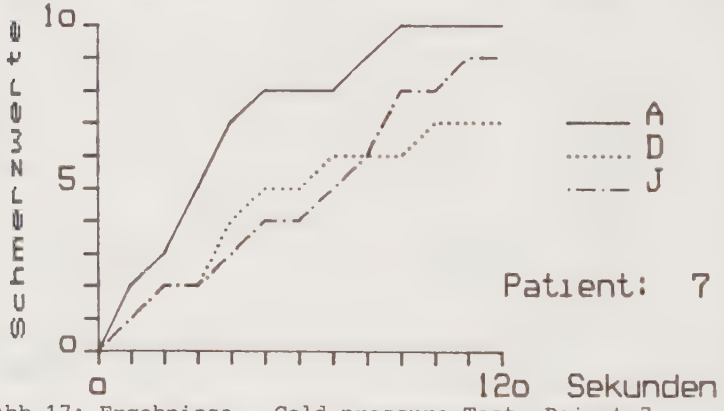


Abb.17: Ergebnisse - Cold-pressure-Test, Paient 7

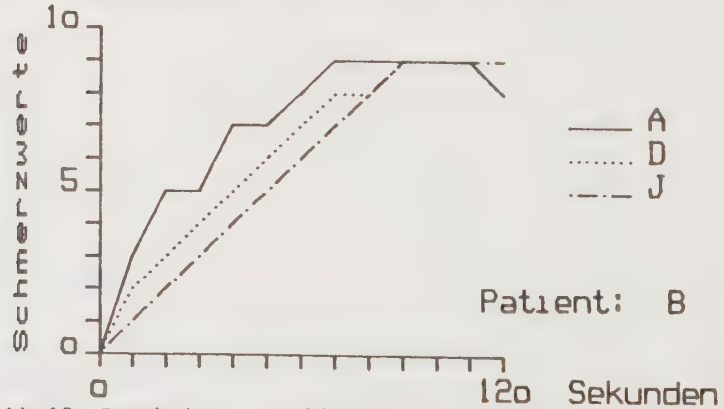


Abb.18: Ergebnisse - Cold-pressure-Test, Patient 8

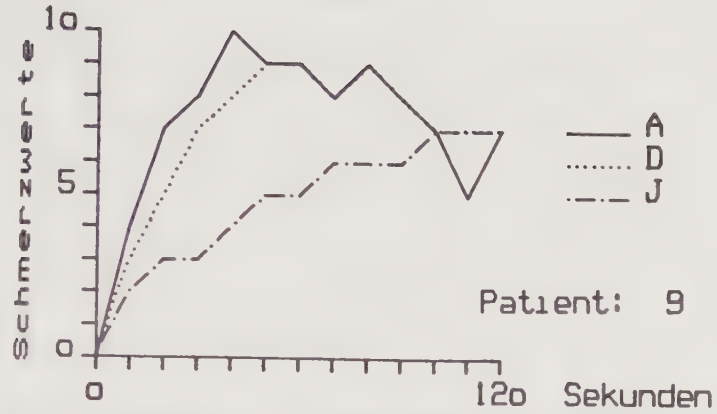


Abb.19: Ergebnisse - Cold-pressure-Test, Patient 9

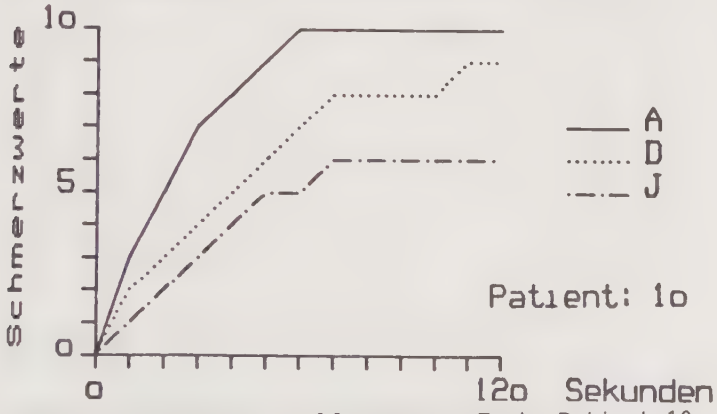


Abb.20: Ergebnisse - Cold-pressure-Test, Patient 10

7.2.2 Grafiken der Einzelergebnisse des Ischämie-Test

Die Abbildungen 21 - 30 zeigen die Ergebnisse aus den Ischämie-tests. Dabei sind (analog zu Abb.11 - 20) auch hier nur insgesamt je 3 Kurven pro Abbildung dargestellt:

C - Leerwert (Ohne Medikation),1.Versuchstag

F - Ergebnisse nach Morphin

L - Ergebnisse nach Morphin + Buprenorphin

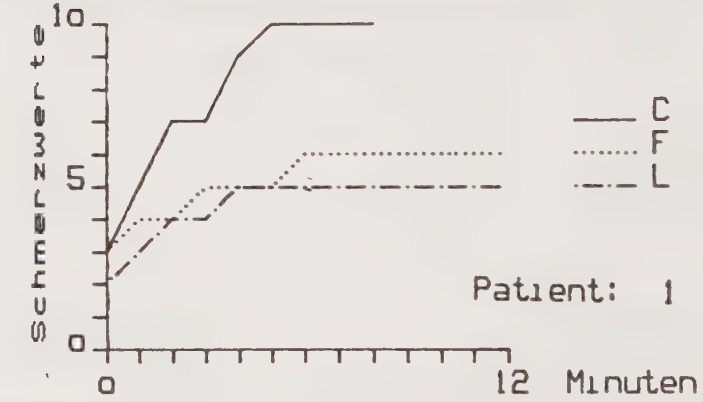


Abb.21: Ergebnisse - Ischämie-Test, Patient 1

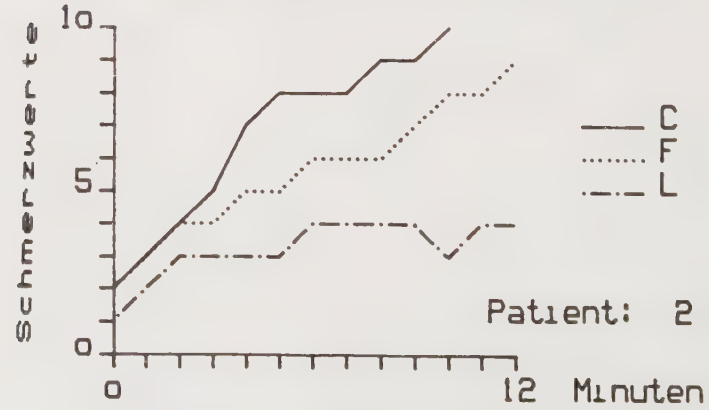


Abb.22: Ergebnisse - Ischämie-Test, Patient 2

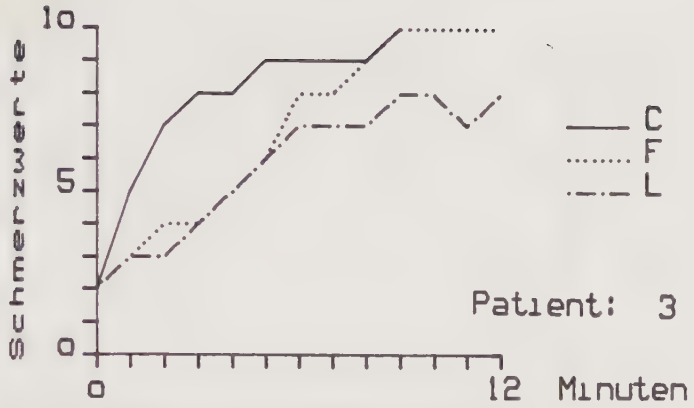


Abb.23: Ergebnise - Ischämie-test, Patient 3

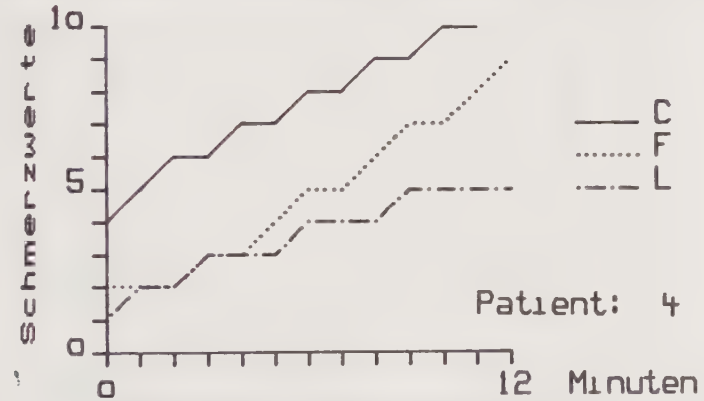


Abb.24: Ergebnisse - Ischämie-Test, Patient 4

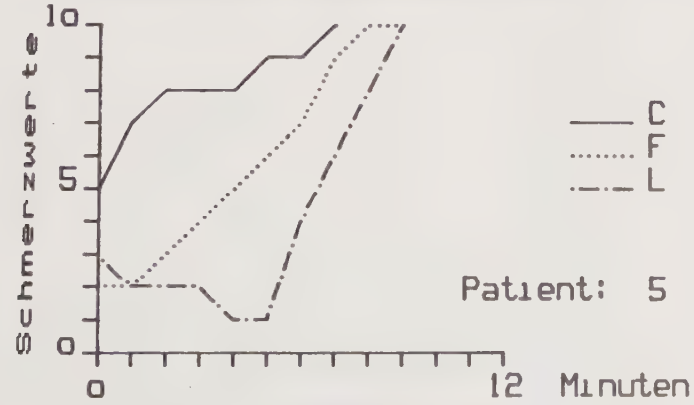


Abb.25: Ergebnisse - Ischämie-Test, Patient 5

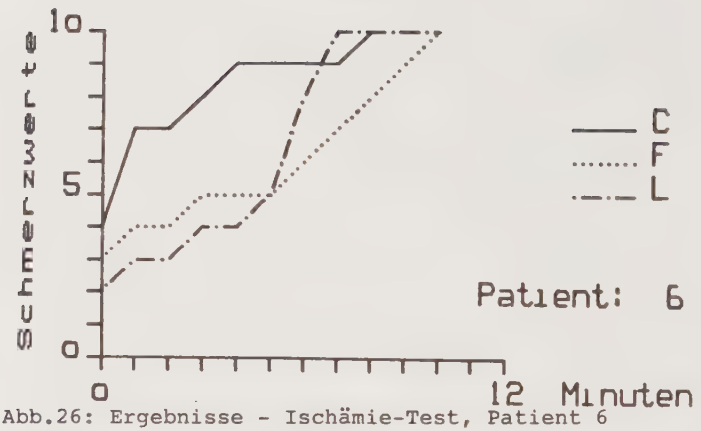


Abb.26: Ergebnisse - Ischämie-Test, Patient 6

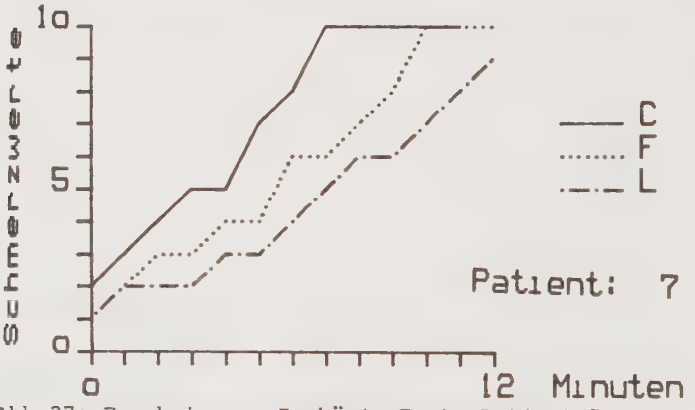


Abb.27: Ergebnisse - Ischämie-Test, Patient 7

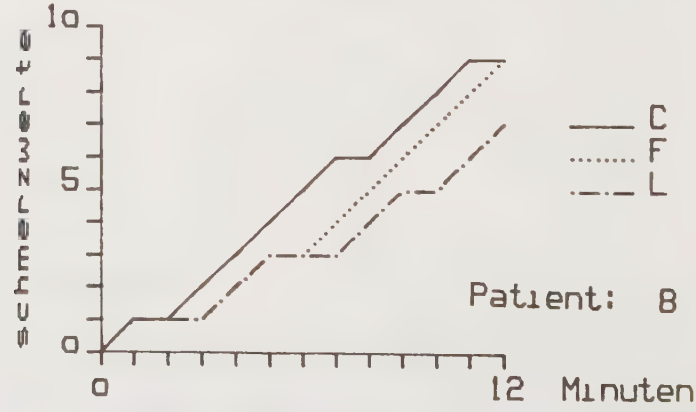


Abb.28: Ergebnisse - Ischämie-Test, Patient 8

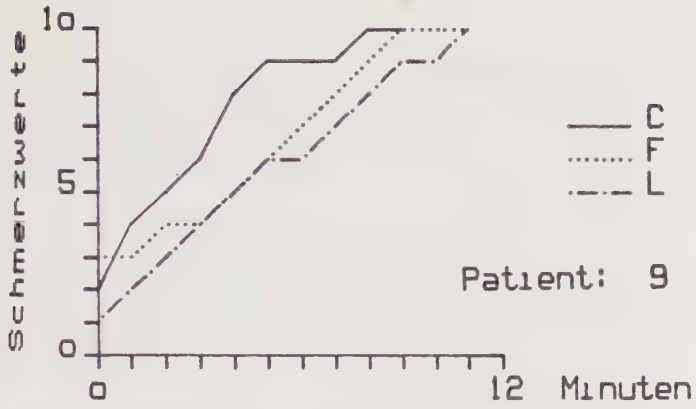


Abb.29: Ergebnisse - Ischämie-Test, Patient 9

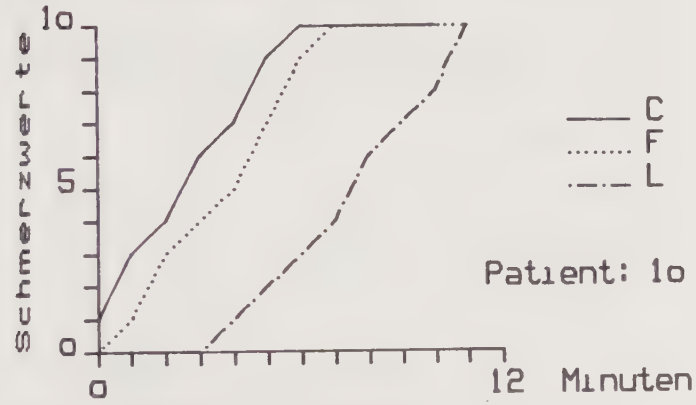


Abb.30: Ergebnisse - Ischämie-Test, Patient 10

8.Literaturverzeichnis

1. Archer, S., Albertson, N.F., Harris, L.S., Pierson, A.K., Bird, J.G., Keats, A.S., Telford, J., Papadopoulos, C.N. :
Narcotic antagonists as analgesics

2. Armstrong, D.,Dry, R.M.L., Keele, C.A., Marham, J.W.:
Method for studying chemical excitants of cutaneous pain in man.
J.Physiol.(Lond.) 115, 59 - 61 (!951)

3. Beecher, H.K.:
The measurement of pain. Prototype for the quantitative study of subjektive responses.
Pharmac.Rev. 9, 59 - 209 (1957)

4. Clutton-Brock, J.:
Pain and the barbiturates
Anaesthesia 16, 80 (1981)

5. De Castro, J.:
Use of narcotic antagonists in anaesthesia
Br.J.Clin.Pharmac. 7, 319 - 321 (1979)

6. Devaux, C., Schoepffler, P., Gauthier-Lafaye, J.P.:
Side effekts of mixed agonist-antagonist analgesics used in sequential anaesthesia
Br.J.Clin.Pharmac. 7, 323 - 326 (1979)

7. Dundee, J.W.:
A method for assessing the efficacy of oral analgesics, its applications and limitations.
Br.J.Anaesth. 32, 48 - 56 (1960)

8. Eckenhoff, J.E., Elder, J.D., Kling,B.D.:
Effect of N-allylnormorphine in treatment of opiate overdose.
Am.J.med.Sci. 222, 115 - 117 (1951)

9. Fraser, H.F., Rosenberg, D.E.:
Studies on the human addiction liability of 2-hydroxy-5,9 dimethyl-2-(3,3Dimethylallyl)-6,7-benzomorphan (win 20-228).
J.Pharmac.exp.Ther. 143, 149 - 156 (1964)

10. Gilbert, P.E., Martin, W.R.:
The effects of morphine-like drugs in the non-dependant, morphine-dependant chronic spinal dog.
J.Pharmac.exp.Ther. 198, 66 - 82 (1976)

11. Gilbert, P.E., Martin, W.R.:
Sigma effects of nalorphine in the chronic spinal dog.
Drug Alcohol Depend. 1, 373 - 376 (1976b)

12. Hart, E.R.:
N-allylnorcodeine and N-allylnormorphine as compared with morphine.
J.Pharmac.exp.Ther. 72, 19 (1941)

13. Hart, E.R., Mc Cawley, E.L.:
The pharmacology of N-allylnormorphine as compared with morphine.
J.Pharmac.exp.Ther. 82, 339 - 348 (1944)

14. Hilgard, E.R.:
The alleviation of pain by hypnosis
Br.J.clin.Pharmac. 7, 297 - 308 (1979)

15. Hines, E.A., Brown, G.E.:
A standard stimulus for measuring vasomotor reactions: Its application in the study of hypertension
Proc.Staff Meeting Mayo Clinic 7, 332 (1932)

16. Houde, R.W.:
Analgesic effectiveness of the narcotic agonist-antagonist.
Br.J.clin.pharmac. 7, 297 - 308 (1979)

17. Houde, R.W., Wallenstein, S.L.:
Clinical studies of morphine-nalorphine combinations.
Fedn.Proc. 15, 440 - 441 (1956)

18. Isbell, H., Fraser, H.F.:
Addiction to analgesics and barbiturates.
Pharmac.Rev. 2, 355 - 397 (1950)

19. Jacob, J.J., Michaud, G.M., Tremblay, E.C.:
Mixed agonist-antagonist opiates and physical dependance.
Br.J.clin.Pharmac. 7, 291 - 296 (1979)

20. Jacob, J.J., Tremblay, E.C., Michaud, G.M.:
Antagonism of precipitated abstinence by narcotics, narcotic antagonists and mixed agonist-antagonists. Opiates and endogenous opiod peptides. Ed.Kosterlitz, H.W.Amsterdam, North Holland.

21. Jasinski, D., Pevnick, J., Griffith, J.:
Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine: A potential agent for treating narcotic addiction.
Arch. gen.Psychiat. 35, 501 - 516 (1978)

22. Jasinski, D.F., Martin, W.R., Haertzen, C.A.:
The human pharmacology and abuse potential of N-allylnoroxymorphone (Naloxone).
J.Pharmac.exp.Ther. 157, 420 - 426 (1967)

23. Jasinski, D.R., Martin, W.R., Hoeldtke,R.D.:
Effects of short and long term administration of pentazocine in man.
Clin.pharmac.Ther. 11, 385 - 403 (1970)

24. Jasinski, D.R., Martin, W.R., Sapira, J.D.:
Antagonism of the subjective behavioral pupillary and respiratory depressant effects of cyclazocine by naloxone.
Pharmac.Ther. 9, 215 - 222 (1968)

25. Klement, W., Berlin, J., David, E., Erdmann, W., Tolksdorf, W.:
Objektive Schmerzerfassung - Möglichkeiten mit einem psycho-physiologischen Modell.
Schmerz, 164 - 169 (1982)

26. Lasagna, L., Beecher, H.K.:
The analgesic effectiveness of codeine and meperidine.
J.Pharmac.exp.Ther. 112, 306 - 311 (1954)

27. Lee, R.F., Pfeiffer, C.C.:
A warm wire algesimeter.
Fed.Proc. 8, 314 (1949)

28. Lim, R.K.S., Miller, D.G., Guzman, F., Rodgers, R.W., Wang, S.K., Chao, P.Y., Shih, T.Y.:
Pain and analgesia evaluated by the intraperitoneal bradikinin-evoked pain method in man.
Clin.Pharmac.Ther. 8, 521 - 552 (1967)

29. Martin, W.R.:
History and development of opioid antagonists and mixed agonist-antagonists.
Br.J.Clin.Pharmac. 7., 273 - 279 (1979)

30. Martin, W.R.:
Opioid antagonists.
Pharmac.Rev. 19, 463 - 521 (1967)

31. Martin, W.R., Eades, G., Thompson, W., Huppler, R., Gilbert, P.:
The effects of morphine and morphine-like drugs in the non-dependant chronic spinal dog.
J.Pharmac.exp.Ther. 197, 517 - 532 (1976)

32. Martin, W.R., Fraser, H.F., Gorodetzky, C.W., Rosenberg, D.E.:
Studies on the dependance-producing potential of the narcotic antagonist 2-cyclo-propylmethyl-2-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan (Cyclazocine, Win-20, 740, Arc II-C-3).
J.Pharmac.Ther. 150, 426 - 436 (1965)

33. Martin, W.R., Gorodetzky, C.W.:
Demonstration of tolerance to and physical dependance on N-allylnormorphine (Nalorphine).
J.Pharmac.exp.Ther. 150, 437 - 442 (1965)

34. Mc Clane, T.K., Martin, W.R.:
Effects of morphine, nalorphine, cyclazocine and naloxone on the flexor reflex.
Int. J.Neuropharmac. 6, 89 - 98 (1967 a)

36. Pohl, J.:
Über das N-allylnorcodeine, einen Antagonisten des Morphins.
Exp. Path. Ther. 17, 370 - 382

37. Robson, J., Davenport, H., Sugiyama, I.:
Differentiation of two types of pain by anaesthesics.
Anaesthesiology 26, 31 - 36 (1965)

38. Smith, G., Egbert, L., Beecher, H.,Markowitz, R., Mosteller, F.:
An experimental pain method, sensitive to morphine in man: the submaximum effort tourniquet technique.
J. Pharmac.exp.Ther. 154, 324 - 332 (1966)

39. Unnal, K.:
Antagonistic effect of N-allylnormorphine upon morphine.
J.Pharmac.exp.Ther. 79, 27 - 31 (1943)

40. Weijlard. J., Erickson, A.E.:
N-allylnormorphine.
J.A.chem.Soc. 64, 869 - 870 (1942)

41. Wikler, A., Fraser, H.F., Isbell, H.:
N-allylnormorphine: Effects of single doses and precipitation of acute abstinence syndroms during addiction to morphine, methadone and heroine in man (post- addicts).
J.Pharmac.exp.Ther. 109, 8 - 20 (1953)

42. Wohlzogen, F.X., Weish, P.:
Vergleichende Analgetika-Prüfung unter Verwendung der Schmerzschwellenzeit bei thermischer Hautreizung als Kriterium für die analgetische Wirksamkeit.
Wien.Klin.Wschr. 81, 616 - 618 (1969)

43. Wolf, S., Hardy, J.D.:
Studies on pain. Observations on pain due to local cooling and on factors involved in the 'cold-pressure' effect.
Proc.Ass.Nerv.Dis. 23, 123 - 142 (1943)

Lebenslauf

Am 22.Juni 1954 wurde ich, Wolfgang Dieter Winkelmann als letztes von sechs Kindern des Oberstudienrates Werner Winkelmann und seiner Frau Helene Winkelmann geb.Abel in Duisburg-Homberg (NRW) geboren.
Von 1960 bis 1964 besuchte ich die Volksschule in Duisburg-Baerl, und wechselte 1964 auf das staatliche altsprachliche Gymnasium Adolfinum in Moers. Dort legte ich im März 1973 die Reifeprüfung ab.
Von Juli 1973 bis September 1974 absolvierte ich meinen Wehrdienst bei der Bundeswehr.
Im Wintersemester 1974/75 nahm ich das Studium der Rechtswissenschaften an der Universität Tübingen auf.
Zum Wintersemester 1980/81 erfolgte die Zulassung zum Studium der Zahnmedizin an der Universität Bonn. Von dort wechselte ich noch im selben Semester an die Universität Tübingen. Dort bestand ich im Frühjahr 1983 mein Physikum.
Am 11.Dezember 1985 bestand ich das Staasexamen an der Universität Tübingen.

Druck Köhler Tübingen